

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°77

Infecciones congénitas II: Virus Hepatitis B y C

Dra. Valentina Alvarez G., Dr. Daniel Martin N., Dr Juan
Guillermo Rodriguez A., Dr. Paz Ahumada D.
Becado Obstetricia y Ginecología
Enero 2022

INTRODUCCION



- Virus hepatitis B (VHB) y Virus hepatitis C (VHC) pueden dar cuadros agudos y crónicos.
- Afectan a más de 300 millones de personas en el mundo
- Dan cuenta 96% de la mortalidad global de las hepatitis virales

VIRUS HEPATITIS B

Virus de la familia *Hepadnavirus*, genoma DNA

Capaz de producir

Hepatitis aguda
Hepatitis crónica
Cirrosis
Carcinoma hepático
Hepatitis fulminante

2015 → 257 millones de portadores crónicos de VHB
65 millones mujeres edad fértil

La transmisión vertical representa casi el 90% de la prevalencia global en países con alta e intermedia prevalencia (>2%)

VIRUS HEPATITIS B: Historia natural

- Transmisión
 - Sanguínea
 - Sexual
 - Transmisión vertical
- De los infectados por transmisión vertical o durante la infancia
 - » 90% desarrolla infección crónica
 - » 5% de los adultos infectados
- Período incubación: 4-26 semanas, sólo un 30% sintomático
- Hasta un 15% reactivación en el postparto

VIRUS HEPATITIS B: Clínica



- Cuadros agudos:
 - » Ictericia, fiebre, CEG, anorexia, dolor abdominal
 - » Riesgo de TV 60%
- Cuadros crónicos:
 - » Arañas vasculares, eritema palmar, hepatoesplenomegalia
 - » Ascitis, encefalopatía, HDA
 - » *Rash cutáneo, artritis, edema angioneurótico, GNA, vasculitis, linfadenopatías

VIRUS HEPATITIS B: Interpretación pruebas detección



HbsAg
(Antígeno de superficie)

- Infección aguda como crónica (6 meses)
- Su desaparición indica recuperación

HbsAc
(Anticuerpo de superficie)

- Refleja respuesta a la vacuna
- Resultado (+) luego de una infección indica curación enfermedad

HBeAg (Antígeno e)

- Multiplicación activa del virus en células hepáticas
- Alto grado de contagio

HbeAc (Anticuerpo e)

- Aparece a medida que el antígeno desaparece

IgM Anticore

- Indica infección aguda en pacientes con HbsAg (+)

IgG Anticore

- Anticuerpo que generalmente permanece de por vida después de infección
- si HBsAg (-) indica infección pasada
- No está presente luego de la vacuna

VIRUS HEPATITIS B: Interpretación pruebas detección



	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc	
			IgG	IgM
Infección AGUDA	+/-	-	-	+
Infección CRÓNICA	+	-	+	-
Infección en CURACIÓN FUNCIONAL	-	+/-	+	-
VACUNA	-	+	-	-

Tabla 1. Valoración serología VHB

VIRUS HEPATITIS B: Embarazo



- Mayor riesgo de:
 - » Parto prematuro
 - » Diabetes gestacional
 - » Disminución de ALT
- Hepatitis aguda:
 - » Menos síntomas y aparición retardada de HbsAg
 - » Insuficiencia hepática
- Hepatitis crónica
 - » Generalmente se mantiene estable a excepción de pacientes con cirrosis hepática
 - Mayor riesgo de varices esofágicas y HDA
 - » Hasta 25% riesgo de agudización postparto

VIRUS HEPATITIS B: Transmisión vertical

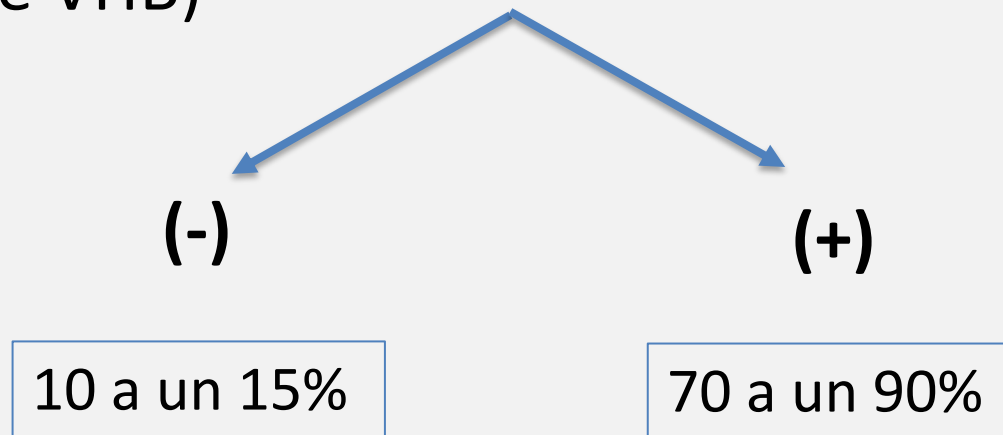


- Puede ocurrir de una madre infectada con cuadro agudo o crónico
 - Cuadro agudo III T: 80-90%
 - Cuadro agudo I T: 10%
- Mayor riesgo se da durante el parto
 - 85% intraparto v/s 5-15% durante el embarazo

VIRUS HEPATITIS B: Transmisión vertical



- Riesgo depende del estado HbeAg y de la carga viral (ADN de VHB)



* Sin medidas de prevención

VIRUS HEPATITIS B: Transmisión vertical



¿por qué hay mayor riesgo de cronicidad en infecciones connatales por VHB?

Por la presencia de HBeAg materno, antígeno que es capaz de atravesar la barrera placentaria, no existiendo una respuesta inmunitaria adecuada en el feto

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



- Tamizaje con HbsAg a todas las gestantes
13/09/21: se incluye tamizaje embarazadas
- Administración de inmunoglobulina HB seguida de vacunación con 3 dosis en el RN
Disminuye de un 90 a un 5-10% riesgo transmisión
- Vía de parto: cesárea no ha demostrado disminuir la transmisión

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



Administración de IgHB + Vacunación RN

- ✓ A todas las pacientes infectadas
- ✓ IG HB 0,5 ml + 1ra dosis vacunación antes de las primeras 12 hrs de vida
- ✓ Continúa vacuna según PNI (2, 4, 6 y 18 meses)

Fallos de profilaxis: Transmisión intraútero

No cumplimiento pautas

No generación de títulos de HbsAc

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



Mujeres HbeAg (+)

TV: 70- 90%



6%

Mujeres HbeAg (-)

TV: 10-15%



1%

IgHB + Vacunación

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



Antivirales durante el embarazo:

- Disminuir falla de profilaxis postnatal
- Pacientes con hepatitis B crónica y ADN VHB >200.000 UI/ml o 10^6 copia/ml (Guía Minsal: 10^8 cp/ml)
- Iniciar 28-32 semanas
- Suspender con el parto en mujeres sin indicación de tratamiento

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130.

Guía Perinatal. Minsal. 2015

Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(4), 1560–1599

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



Antivirales:

Fármaco	Categoría recomendación en Embarazo	Comentario
IFN Alfa	C	No recomendada
Peg-INF alfa	C	No recomendada
Adefovir	C	No recomendada
Entecavir	C	No recomendada
Lamivudina	C	Datos de seguridad en humanos, Riesgo de resistecia
Telbivudina	B	Seguro en embarazadas. Riesgo de Resistencias
Tenofovir	B	Uso seguro en Embarazadas. Droga de primera linea

Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(4), 1560–1599

Minsal. Obtenido URL: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/VHB-y-Embarazo.-Dr.-Zamora.-02.10.2015.pdf>

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



Antivirales: Tenofovir (TDF)

- Sin diferencias en tasas de prematuridad, malformaciones congénitas y Apgar
- Niveles más elevados de creatinina, clínicamente no significativo

Se debe solicitar HBeAg y ADN VHB a todas las mujeres infectadas entre 28-32 semanas

VIRUS HEPATITIS B: Prevención



- **Procedimientos invasivos:** riesgo v/s beneficio
- **Lactancia:** no debe restringirse siempre que reciban la vacuna al nacer

TDF: transferencia mínima a leche materna, sin embargo, se excreta en una forma que no es posible absorber por lactantes **faltan estudios


VIRUS HEPATITIS C



- Virus perteneciente familia *Flavivirus*, ARN
- 7 genotipos mayores y múltiples subtipos → tasa mutación alta
- 170 millones de personas en el mundo infectadas
- En Chile baja endemicidad
 - 0,3% prevalencia en donantes de sangre
 - 0,12% según ENS 2003



VIRUS HEPATITIS C: Historia natural

- Transmisión 
 - Sanguínea**
 - Sexual
 - Vertical
- 60-85% desarrollan infección crónica
- 15-30% de las infecciones crónicas → Cirrosis → incidencia anual 1-4% hepatocarcinoma
- Período de incubación: 2-26 semanas (30-60 días)

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130

Guía Minsal. Manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis c (vhc). 2015

Valdés R, Enrique, Sepúlveda M, Alvaro, Candia P, Paula, & Lattes A, Karina. (2010). Hepatitis aguda viral durante el embarazo. *Revista chilena de infectología*, 27(6), 505-512

VIRUS HEPATITIS C: Clínica



- Asintomática en 65-75%
- Forma aguda: dolor abdominal, ictericia, CEG, náuseas
- Forma crónica: depende grado severidad

VIRUS HEPATITIS C: Embarazo



- Parece no modificar el curso de la infección aguda ni crónica
 - Algunos estudios han demostrado que hay una disminución en los niveles de GPT en II y III trimestre embarazo
- Algunos estudios han mostrado aumento en las tasas de prematuridad, DG, Preeclampsia y hemorragia postparto
- Se ha visto aumento en la tasa de CIE
- Mayor tasa de RCIU y bajo peso al nacer

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130

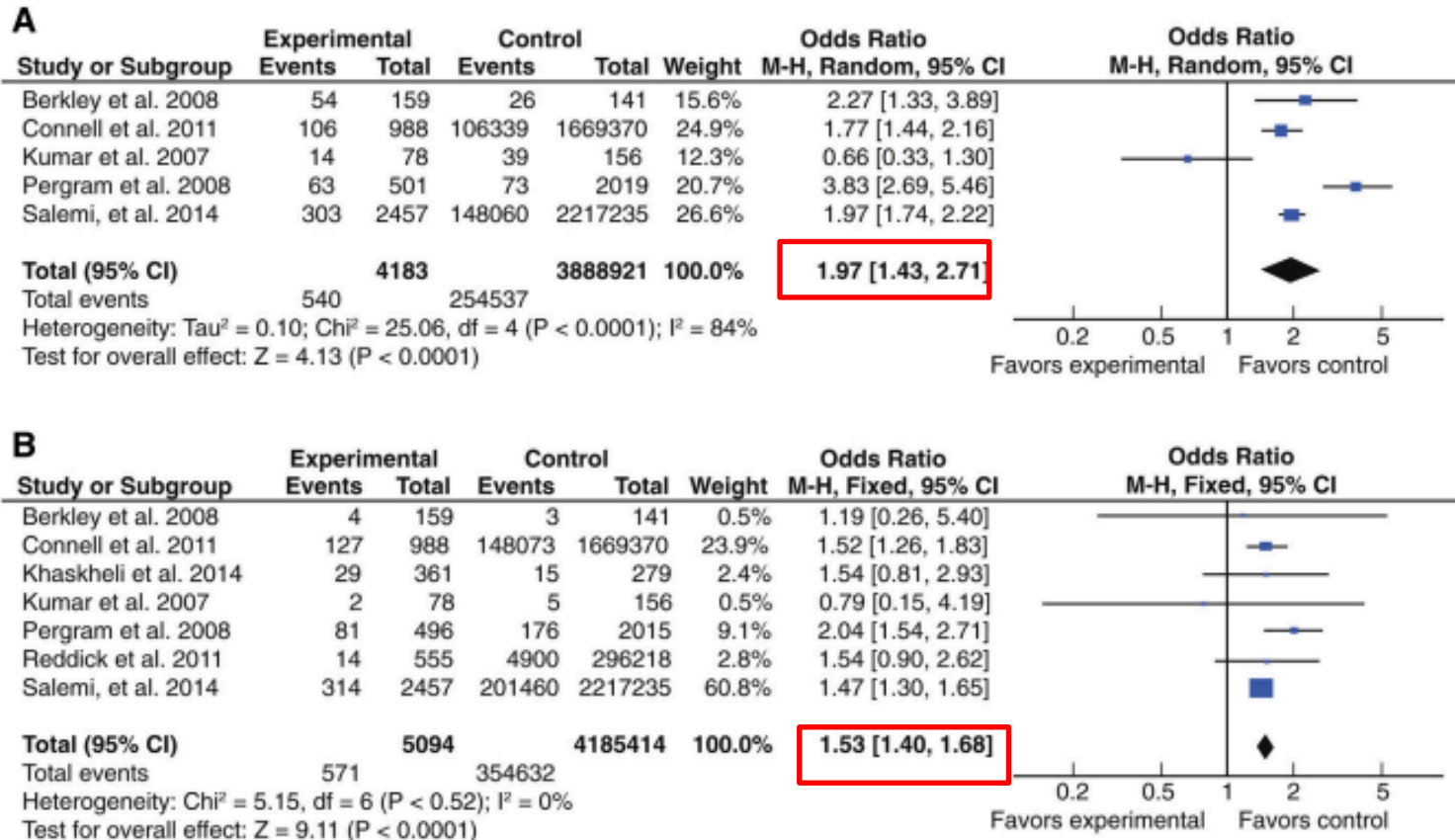
Guía Minsal. Manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis c (vhc). 2015

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy-updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), B8–B18.



CERPO

FIGURE 1
Meta-analysis of infants of hepatitis C virus–positive women



Odds of (A) low birthweight and (B) fetal growth restriction in infants of hepatitis C virus–positive women: results of meta-analysis.^{2B}

CI, confidence interval; df, degrees of freedom; M-H, Mantel-Haenszel.

Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2021.

VIRUS HEPATITIS C: Transmisión vertical



- Alrededor de un 5% riesgo transmisión vertical, se ha descrito
 - 1,7 – 5.8% riesgo en portadoras VHC sin coinfección por VIH
 - 10.8% - 20% coinfección con VIH
- Se desconoce mecanismo de transmisión exacto



VIRUS HEPATITIS C: Diagnóstico

- IgG anti VHC
- Determinación carga viral con PCR cuantitativa: indica infección activa
- Se cree que el riesgo de TV es sólo para mujeres con ARN detectable durante el embarazo

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130

Guía Minsal. Manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis c (vhc). 2015

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), B8–B18

VIRUS HEPATITIS C: Prevención



- Cribado a mujeres con factores de riesgo
 - Antecedente uso drogas
 - **Transfusión o transplante antes de 1996**
 - Infección por VIH o VHB
 - Hipertransaminasemia crónica
 - Tatuajes o piercing con material no estéril
- CDC y SMMF recomiendan cribado a todas las mujeres embarazadas
- No existe vacuna efectiva

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130

Guía Minsal. Manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis c (vhc). 2015

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy-updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), B8–B18

VIRUS HEPATITIS C: Prevención



- Lactancia: no aumenta riesgo de TV
- Vía de parto: no se ha demostrado que la cesarea disminuya la tasa infección
- Evitar ruptura de membranas prolongada en pacientes con carga viral (+)
 - No >6 hrs en RPM >35 semanas

VIRUS HEPATITIS C: Prevención



- SMMF recomienda cribado de hepatitis viral en pacientes con diagnóstico de CIE a edad gestacional temprana o cuando los acidos biliares son >100
- Evaluación de crecimiento en 3er trimestre ¿?

VIRUS HEPATITIS C: Tratamiento



- El tratamiento para la hepatitis C se considera curativo en el 99% pacientes no cirróticas
- **No recomendado en pacientes embarazadas**
- Los fármacos de elección son los antivirales directos (Inhibidores proteasas, polimerasas)
 - Hay algunos estudios en animales para Sofosbuvir y Ledipasvir no han demostrado teratogenicidad

Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), B8–B18

VIRUS HEPATITIS C: Tratamiento

- Pacientes con infección por VHC debemos solicitar:

BOX

Recommended laboratory tests for confirmed active HCV infection in pregnancy

- Liver function tests (AST, ALT, bilirubin)
- Albumin
- Platelet count
- Prothrombin time
- Quantitative HCV RNA
- HCV genotype (if not previously obtained)
- STI screening (HIV, syphilis, gonorrhea, chlamydia, and HBV)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; STI, sexually transmitted infection.

Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2021.

VIRUS HEPATITIS C: Recién nacido



- Ac antiVHC a los 18 meses
- Si Anti VHC (+) → Confirmación con RNA viral

CONCLUSIONES



- Gran porcentaje de infección crónica luego de transmisión vertical en ambos virus
- La incorporación de la vacunación VHB en PNI (2005) y la detección de VHC en transfusiones han disminuido la prevalencia
- Importancia de la detección y prevención de virus hepatitis B y C por consecuencias futuras
 - Cirrosis hepática
 - Hepatocarcinoma

BIBLIOGRAFIA



- Guía Perinatal. Minsal. 2015
- Valdés R, Enrique, Sepúlveda M, Alvaro, Candia P, Paula, & Lattes A, Karina. (2010). Hepatitis aguda viral durante el embarazo. *Revista chilena de infectología*, 27(6), 505-512
- Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(4), 1560–1599
- Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130.
- Dionne-Odom J, Cozzi GD, Franco RA, Njei B, Tita ATN. Treatment and prevention of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep 10:S0002-9378(21)00998-4.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), B8–B18.
- Clinic Barcelona. Protocolo Hepatitis viral crónica y gestación. 2019.